

51

Int. Cl.:

C 07 d, 49/18

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 8/01

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 258 033

Aktenzeichen: P 22 58 033.2

Anmeldetag: 27. November 1972

Offenlegungstag: 30. Mai 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Pyrazolderivaten

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Hadamik, Harri, Dr.; Schulte, Karl, Dr.; 6100 Darmstadt;
Koppe, Volker, Dr., 6100 Darmstadt-Arheilgen; Poetsch, Eike, Dr.,
6101 Waschenbach

DT 2 258 033

ORIGINAL INSPECTED

5.74 409 822/1129

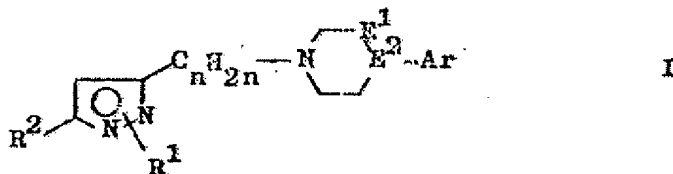
15/90

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

23. November 1972
2258033

Verfahren zur Herstellung
von Pyrazolderivaten

Die Erfindung betrifft Pyrazolderivate der allgemeinen
Formel I



worin

- R^1 H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Ar oder COR^3 ,
 R^2 H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,
 R^3 gegebenenfalls ungesättigtes Alkyl oder Aralkyl
mit jeweils bis zu 10 C-Atomen, gegebenenfalls
ein- oder mehrfach durch Alkyl-, Amino- oder
Methoxygruppen substituiertes Aryl mit insgesamt
bis zu 10 C-Atomen, NH_2 , $N(CH_3)_2$ oder Alkoxy mit
1 - 4 C-Atomen,
 n 1 - 6,

409822/1129

BAD ORIGINAL

Ar gegebenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl- und/oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Trifluormethyl, NO₂ und/oder Halogen substituiertes Phenyl und

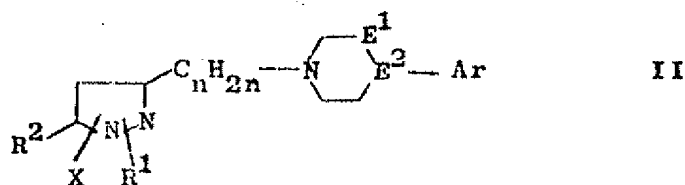
-E¹-E²- -CH₂-N-, -CH₂-CH-, -CH=C- oder -CH₂-C(OH)-

bedeuten, wobei die Gruppen Ar gleich oder verschieden voneinander sein können,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Diese Verbindungen sind größtenteils bekannt. Sie sind wertvolle Arzneimittel, die bei guter Verträglichkeit u.a. bemerkenswerte zentraldepressive Wirkungen zeigen. Die Herstellung dieser Verbindungen und ihre Eigenschaften sind z.B. in den deutschen Patentaumeldungen P 16 20 016, P 20 60 816 und P 21 10 563 beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der Formel I in besonders vorteilhafter und rationeller Weise hergestellt werden können, indem man aus einem Pyrazolin- bzw. Pyrazolidin-derivat der allgemeinen Formel II



409822/1129

BAD ORIGINAL

worin

X H, Cl, Br, J, gegebenenfalls verestertes OH, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl mit jeweils bis zu 10 C-Atomen bedeutet,

R^1 , R^2 , n, Ar und $-E^1-E^2-$ die bei Formel I angegebene Bedeutung haben und der Pyrazolidinring eine Doppelbindung enthalten kann

HX abspaltet.

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazolderivaten der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man aus einem Pyrazolin- bzw. Pyrazolidinderivat der allgemeinen Formel II HX abspaltet und daß man gegebenenfalls das erhaltene Produkt durch Behandeln mit einer Säure in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz überführt und/oder aus einem seiner Säureadditionssalze durch Behandeln mit einer Base in Freiheit setzt.

Vor- und nachstehend haben, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist, R^1 , R^2 , R^3 , n, Ar und $-E^1-E^2-$ die bei Formel I und X die bei Formel II angegebene Bedeutung.

Als Alkylgruppen in den Resten R^1 bis R^3 sowie als Substituenten in den Resten Ar kommen vorzugsweise Methyl und Aethyl, ferner Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl in Frage.

409822/1129

Der Rest Ar bedeutet vorzugsweise Phenyl oder einen einfach in der angegebenen Weise substituierten Phenylrest, insbesondere o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl. Ferner kann Ar z.B. bedeuten: Dimethylphenyl wie 2,4-Dimethylphenyl, o-, m- oder p-Aethylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, 2-Methyl-5-äthylphenyl, 2-Methyl-5-isopropylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl wie 3,4-Dimethoxyphenyl. Trimethoxyphenyl wie 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, o-, m- oder p-Aethoxyphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, Chlor-alkoxy-phenyl wie 3-Chlor-4-methoxyphenyl, 3-Chlor-5-methoxyphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, Dibromphenyl wie 2,4-Dibromphenyl, o-, m- oder p-Jodphenyl, Nitro-alkyl-phenyl wie 3-Nitro-4-methylphenyl, Nitro-alkoxy-phenyl wie 3-Nitro-4-methoxyphenyl, Nitro-halogenphenyl wie 3-Nitro-4-chlorphenyl.

R³ bedeutet vorzugsweise niederes Alkyl, z.B. einen der angegebenen Alkylreste, aber auch z.B. n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl, Isohexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl, Vinyl, Allyl, Aethinyl; gegebenenfalls ungesättigtes Aralkyl, wie Benzyl, 1- oder 2-Phenyläthyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, 4-Phenylbutyl, Styryl oder Phenyläthinyl; gegebenenfalls wie angegeben substituiertes Aryl, wie Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, o-, m- oder p-Tolyl, 2,4-Dimethylphenyl, o-, m- oder p-Aethylphenyl, p-Isopropylphenyl, 2-Methyl-5-isopropylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, p-Aminophenyl oder p-Dimethylaminophenyl; Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, wie Methoxy, Aethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy; Amino- oder Dimethylamino.

Gemäß der Definition des Restes $-E^1-E^2$ kann der mit dem Rest Ar verbundene heterocyclische Ring ein Piperazin-, Piperidin-, 3,4-Dehydropiperidin- oder 4-Hydroxypiperidinring sein.

Der Rest C_nH_{2n} bedeutet vorzugsweise $-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH(CH_3)-$. Ferner kann C_nH_{2n} z.B. bedeuten: $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)CH_2-$, $-CH_2CH(C_2H_5)-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(n-C_3H_7)-$, $-CH(iso-C_3H_7)-$.

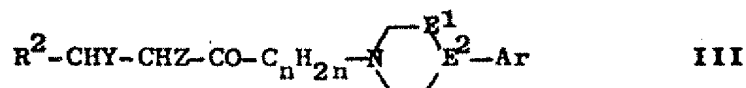
Der Rest X ist vorzugsweise H. Im übrigen ist die Art dieses Restes nicht kritisch, da er im Verlauf des erfindungsgemäßen Verfahrens abgespalten wird.

Da die Bildung des Pyrazolringes aus dem Pyrazolin- bzw. Pyrazolidinsystem mit einem erheblichen Gewinn an Resonanzenergie verbunden ist und daher außergewöhnlich leicht verläuft, eignen sich für die erfindungsgemäße Reaktion praktisch alle Reste X, die zusammen mit einem Wasserstoffatom als HX abspaltbar sind. Neben Wasserstoff bedeutet X vorzugsweise eine Alkylsulfonyl- bzw. Arylsulfonylgruppe, insbesondere Methylsulfonyl oder Phenylsulfonyl, die vorzugsweise in 1-Stellung am Stickstoff steht. Falls X eine veresterte Hydroxygruppe bedeutet, so kommen hierfür z.B. niedere Alkanoyloxygruppen wie Acetoxy oder Aroyloxygruppen wie Benzoyloxy in Frage, ferner z.B. Alkylsulfonyloxy wie Methan- oder Aethansulfonyloxy, Arylsulfonyloxygruppen wie Benzol-sulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy oder 1- oder 2-Naphthalin-sulfonyloxy, sowie insbesondere von anorganischen Säuren abgeleitete Estergruppen, die bei der Oxydation von Pyrazolinen oder Pyrazolidinen der Formel II (X = H) intermediär in das Molekül eingeführt werden, z.B. von der Chromsäure oder der Permangansäure abgeleitete Estergruppen.

In den Verbindungen der Formeln I und II steht der Rest R^1 an einem der Stickstoffatome in 1- oder 2-Stellung. Der Rest X in den Verbindungen II steht vorzugsweise in 1-, 4- oder 5-Stellung; er kann aber auch in 2- oder 3-Stellung stehen. Der Pyrazolidinring in II kann in 1(2)-, 2(3)-, 3(4)-, 4(5)- oder 1(5)-Stellung eine zusätzliche Doppelbindung enthalten. Besonders bevorzugte Ausgangsstoffe der Formel II sind die 2-Pyrazoline mit einer Doppelbindung in 2(3)-Stellung.

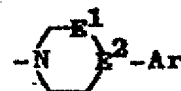
Im besonderen liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine neue vorteilhafte und rationelle Synthese des als Arzneimittel besonders wertvollen 3-[2-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methylpyrazols zu entwickeln. Erfindungsgemäß besteht diese Synthese darin, daß man eine Verbindung der Formel II ($R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $n = 2$, $Ar = m$ -Chlorphenyl, $-E^1-E^2- = -CH_2-N-$) mit einem HX-abspaltenden Mittel behandelt, insbesondere, daß man ein entsprechendes 2-Pyrazolinderivat ($X = H$) mit einem Dehydrierungsmittel behandelt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind z.B. erhältlich durch Umsetzung von Ketonen der allgemeinen Formel III



worin

der eine der Reste Y und Z H,
der andere X oder die Gruppe



oder die Reste Y und Z zusammen eine C-C-Bindung bedeuten, mit einem Hydrazinderivat der Formel $R^1-NH-NH_2$ oder einem Salz eines solchen Hydrazinderivats.

Die HX-Abspaltung aus II gelingt in der Regel durch Einwirkung eines HX-abspaltenden Mittels.

Die Natur der zu verwendenden HX-abspaltenden Mittel richtet sich nach dem Charakter des Substituenten X. Ist $X = H$, so verwendet man Déhydrierungsmittel. Falls X gegebenenfalls verestertes OH, Cl, Br oder J bedeutet, so erfolgt die Wasser- bzw. Säureabspaltung in der Regel spontan, z.B. in Gegenwart eines Lösungsmittels; ein Zusatz einer Base ist in der Regel nicht erforderlich. Dagegen gelingt die Abspaltung von HX aus Verbindungen II, in denen X Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeutet, zweckmäßig unter Zusatz einer Base; dabei wird jeweils ein Molekül Alkylsulfinsäure oder Arylsulfinsäure abgespalten.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II und dem HX-abspaltenden Mittel kann im Molverhältnis 1:1 oder in Gegenwart eines Ueberschusses eines der Reaktionspartner erfolgen. In vielen Fällen ist es zweckmäßig, einen Ueberschuß des HX-abspaltenden Mittels zu verwenden. Die Umsetzung kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels durchgeführt werden. Als solche eignen sich beispielsweise: Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol; Aether wie Diäthyläther, Diisopropyläther, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran, Dioxan; Nitrile wie Acetonitril; Alkohole wie Methanol, Aethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, tert.-Butanol oder 2-Aethoxyäthanol; Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Bromoform, Kohlenstofftetrachlorid, Trichloräthylen, 1,2-Dichloräthan, Chlorbenzol; Ketone wie Aceton oder Butanon; Carbonsäuren wie Essigsäure. Ferner eignen sich Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder mit Wasser. Im einzelnen richtet

sich die Auswahl des Lösungsmittels nach dem Charakter des verwendeten HX-abspaltenden Mittels. Die Umsetzung wird zweckmäßig bei Temperaturen zwischen -20 und $+200^{\circ}$ durchgeführt, vorzugsweise zwischen 20 und 100° . In der Regel erfolgt sie bereits bei Raumtemperatur glatt. Die Reaktionszeiten bewegen sich zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen, je nach dem verwendeten HX-abspaltenden Mittel und der gewählten Temperatur.

Falls X Wasserstoff bedeutet, so sind für die Abspaltung von HX Dehydrierungsmittel geeignet. Als solche kommen in Frage: Metallverbindungen, in denen das Metall eine höhere Oxydationsstufe hat, z.B. Verbindungen von Pt(IV), Ru(VIII), Rh(III), Pd(II), Mn(IV), Mn(VII), Cr(VI), Pb(IV), Ce(IV), Hg(II). Als solche seien beispielsweise genannt: H_2PtCl_6 , RuO_4 , $RhCl_3$, $PdCl_2$ oder Bis-benzonitrilo-palladium-(II)chlorid, zweckmäßig in tert.-Butanol oder chlorierten Kohlenwasserstoffen wie CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ oder CCl_4 ; MnO_2 , z.B. in $CHCl_3$ oder Benzol; $KMnO_4$, vorzugsweise in Aceton bei Temperaturen zwischen -20 und $+20^{\circ}$; CrO_3 , K_2CrO_4 , Na_2CrO_4 , $K_2Cr_2O_7$, $Na_2Cr_2O_7$, z.B. in Wasser, Essigsäure, Aceton oder Pyridin; $Pb(OOCCH_3)_4$, z.B. in Essigsäure oder $CHCl_3$; $Ce(HSO_4)_4$ oder $Ce(NO_3)_4$, z.B. in wässriger H_2SO_4 ; $Hg(OOCCH_3)_2$, z.B. in wässriger Essigsäure.

Ferner seien als Dehydrierungsmittel beispielsweise genannt: Halogene wie Chlor oder Brom, z.B. in $CHCl_3$ oder CCl_4 ; Sulfurylchlorid, z.B. in $CHCl_3$ oder CCl_4 ; Verbindungen mit aktivem Halogen, z.B. Hypochlorite wie $NaOCl$, $NaOJ$ oder tert.-Butylhypochlorit, N-Halogenimide wie N-Bromsuccinimid oder N-Chlorsuccinimid, N-Chlorbenzotriazol, zweckmäßig in $CHCl_3$ oder CCl_4 ; Sauerstoff oder Luft in Gegenwart geeigneter Katalysatoren (z.B. Edelmetalle wie Palladium oder Platin,

Kupfersalze, Peroxide), z.B. in wässrigem Medium; Chinone wie Chloranil oder 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, z.B. in siedendem Benzol, Toluol oder Xylol; Stickstoffverbindungen wie Natriumhydrazid/Hydrazin, Azodicarbonsäurediäthylester, z.B. in Benzol; elementare Dehydrierungsmittel wie S, Se, Pd oder Pt, die zweckmäßig ohne Lösungsmittel bei höheren Temperaturen (z.B. im Bereich zwischen 150 und 250°) zur Reaktion gebracht werden. Auch eine elektrochemische Oxydation (z.B. an einer Ag-Anode in Acetonitril) ist möglich.

Falls X eine Alkylsulfonyl- bzw. Arylsulfonylgruppe bedeutet, wird die entsprechende Alkyl- bzw. Arylsulfonsäure insbesondere durch Einwirkung einer Base abgespalten. Als Basen eignen sich z.B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-hydroxide, -carbonate, -alkoholate oder -hydride, z.B. NaOH, KOH, Ba(OH)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOCH₃, NaOC₂H₅, NaH. Ferner ist es möglich, organische Basen zu verwenden, z.B. primäre, sekundäre oder vorzugsweise tertiäre Amine wie Triäthylamin oder Pyridin. Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Als solche eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, wie Methanol, Äthanol, tert.-Butanol, Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäure-tri-amid, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid. Man kann auch einen Ueberschuß der Base, z.B. des tertiären Amins, als Lösungsmittel verwenden. Die Reaktionstemperaturen für diese Abspaltung liegen zwischen -20 und +200°, vorzugsweise zwischen +20 und +100°.

Vorzugsweise isoliert man die Ausgangsverbindung der Formel II (X = Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl) nicht; sie entsteht nur intermediär (in situ) im Reaktionsgemisch. Beispielsweise kann man ausgehen von den Alkyl- bzw. Arylsulfonylhydrazonen der oben beschriebenen Ketone der Formel III. Diese Verbin-

dungen bilden unter dem Einfluß von Säuren oder Basen unter Ringschluß und gegebenenfalls Abspaltung von HY oder HZ die Zwischenprodukte der Formel II (X = Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl), die nicht isoliert, sondern weiter wie beschrieben zu den Pyrazolderivaten der Formel I umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I können mit einer Säure in üblicher Weise in die zugehörigen Säureadditionssalze übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen solche Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So eignen sich organische und anorganische Säuren, wie z.B. aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diäthylessigsäure, Malonsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, 2-Hydroxyäthansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono-sulfonsäuren, Naphthalindisulfonsäuren, Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder Phosphorsäuren, wie Orthophosphorsäure.

Umgekehrt können die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen, falls gewünscht, durch Behandeln mit einer Base wie NaOH, KOH, Na_2CO_3 oder K_2CO_3 erhalten werden.

Die Verfahrensprodukte können im Gemisch mit üblichen Arzneimittelträgern in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden.

"Uebliche Aufarbeitung" bedeutet: Man filtriert (falls nötig), gibt, sofern das Reaktionsgemisch kein Wasser enthält, Wasser hinzu, macht, falls erforderlich, alkalisch und extrahiert mit Benzol, Chloroform, Aether oder Gemischen dieser Lösungsmittel. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Säulen- oder Dünnschichtchromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Lösungsmittel für die Chromatographie benutzt man mit Vorteil ein Gemisch aus Aceton, Benzol, Chloroform und Methanol (4:3:2:1).

Beispiel 1

Eine Lösung von 3,06 g 3-[2-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin (IIA; Dihydrochlorid-monohydrat, F. 143 - 145°; erhältlich durch Umsetzung von 1-Chlor-4-hexen-3-on mit 1-m-Chlorphenylpiperazin zu 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on und anschließende Reaktion mit Hydrazinhydrat) in 80 ml Chloroform wird bei 5° unter Rühren tropfenweise mit 2,7 g Sulfurylchlorid versetzt. Man rührt noch eine Stunde bei 20°, dampft ein, behandelt den Rückstand mit verdünnter wässriger Salzsäurelösung und Benzol, trennt ab, macht die erhaltene wässrige Lösung alkalisch und arbeitet wie üblich auf. Dabei erhält man 3-[2-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol (IA), F. 106°. Monohydrochlorid, F. 217 - 218°. Dihydrochlorid, F. 230°. Trihydrochlorid, F. 225 - 226°.

Verwendet man anstelle des Sulfurylchlorids Lösungen äquivalenter Mengen von Chlor oder Brom in Chloroform, so erhält man das gleiche Produkt.

Analog erhält man aus

- 3-[2-(4-Phenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-o-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-p-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-m-Fluorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-m-Bromphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-piperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-m-Tolylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-p-Tolylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-m-tert.-Butylphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-p-Methoxyphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-m-Trifluormethylphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-m-Nitrophenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 1,5-Dimethyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-2-pyrazolin
- 1,3-Dimethyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-1(5)-pyrazolin
- 1,5-Dimethyl-3-[2-(4-m-nitrophenylpiperazino)-äthyl]-2-pyrazolin
- 1,3-Dimethyl-5-[2-(4-m-nitrophenylpiperazino)-äthyl]-1(5)-pyrazolin
- 1-Phenyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 1-Phenyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-3-methyl-2-pyrazolin
- 3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-1-propyl]-5-methyl-2-pyrazolin
- 1,5-Dimethyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-1-propyl]-2-pyrazolin

409822/1129

- 1,3-Dimethyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-1-propyl]-
1(5)-pyrazolin
3-[2-(4-m-Nitrophenylpiperazino)-1-propyl]-5-methyl-2-
pyrazolin
1,5-Dimethyl-3-[2-(4-m-Nitrophenylpiperazino)-1-propyl]-
2-pyrazolin
1,3-Dimethyl-5-[2-(4-m-Nitrophenylpiperazino)-1-propyl]-
1(5)-pyrazolin
3-[2-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-2-pyrazolin
3-(4-Phenylpiperazinomethyl)-5-methyl-2-pyrazolin
3-(4-o-Chlorphenylpiperazinomethyl)-5-methyl-2-pyrazolin
3-(4-m-Chlorphenylpiperazinomethyl)-5-methyl-2-pyrazolin
3-(4-p-Chlorphenylpiperazinomethyl)-5-methyl-2-pyrazolin
3-(4-m-Tolylpiperazinomethyl)-5-methyl-2-pyrazolin
3-(4-p-Tolylpiperazinomethyl)-5-methyl-2-pyrazolin
3-(4-p-Methoxyphenylpiperazinomethyl)-5-methyl-2-pyrazolin
3-(4-m-Trifluormethylphenylpiperazinomethyl)-5-methyl-
2-pyrazolin
3-(4-m-Nitrophenylpiperazinomethyl)-5-methyl-2-pyrazolin
3-[3-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-propyl]-5-methyl-2-
pyrazolin
3-[3-(4-o-Chlorphenylpiperazino)-propyl]-5-methyl-
2-pyrazolin
3-[4-(4-Phenylpiperazino)-butyl]-5-methyl-2-pyrazolin
3-[4-(4-o-Chlorphenylpiperazino)-butyl]-5-methyl-
2-pyrazolin
3-[4-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-butyl]-5-methyl-
2-pyrazolin
3-[4-(4-o-Tolylpiperazino)-butyl]-5-methyl-2-pyrazolin
3-[4-(4-p-Tolylpiperazino)-butyl]-5-methyl-2-pyrazolin
3-[4-(4-m-Trifluormethylphenylpiperazino)-butyl]-5-methyl-
2-pyrazolin
3-[4-(4-p-Methoxyphenylpiperazino)-butyl]-5-methyl-2-
pyrazolin
einem Gemisch aus
1-Acetyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
5-methyl-2-pyrazolin und
1-Acetyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
3-methyl-1(5)-pyrazolin

409822/1129

einem Gemisch aus

- 1-Butyryl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-Äthyl]-
5-methyl-2-pyrazolin und
- 1-Butyryl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-Äthyl]-
3-methyl-1(5)-pyrazolin

einem Gemisch aus

- 1-Benzoyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-Äthyl]-
5-methyl-2-pyrazolin
- 1-Benzoyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-Äthyl]-
3-methyl-1(5)-pyrazolin

einem Gemisch aus

- 1-Cinnamoyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-Äthyl]-
5-methyl-2-pyrazolin und
- 1-Cinnamoyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-Äthyl]-
3-methyl-1(5)-pyrazolin

einem Gemisch aus

- 1-p-Aminobenzoyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-
Äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin und
- 1-p-Aminobenzoyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-
Äthyl]-3-methyl-1(5)-pyrazolin

einem Gemisch aus

- 1-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-3-[2-(4-m-chlorphenyl-
piperazino)-Äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin und
- 1-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-5-[2-(4-m-chlorphenyl-
piperazino)-Äthyl]-3-methyl-1(5)-pyrazolin

einem Gemisch aus

- 1-Aminocarbonyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-
Äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin und
- 1-Aminocarbonyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-
Äthyl]-3-methyl-1(5)-pyrazolin

einem Gemisch aus

- 1-Dimethylaminocarbonyl-3-[2-(4-m-chlorphenyl-
piperazino)-Äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin und
- 1-Dimethylaminocarbonyl-5-[2-(4-m-chlorphenyl-
piperazino)-Äthyl]-3-methyl-1(5)-pyrazolin

einem Gemisch aus

1-Aethoxycarbonyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-
äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin und

1-Aethoxycarbonyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-
äthyl]-3-methyl-1(5)-pyrazolin

einem Gemisch aus

1-Acetyl-3-[2-(4-m-nitrophenylpiperazino)-äthyl]-
5-methyl-2-pyrazolin und

1-Acetyl-5-[2-(4-m-nitrophenylpiperazino)-äthyl]-
3-methyl-1(5)-pyrazolin

3-[2-(4-Phenyl-3,4-dehydropiperidino)-äthyl]-2-pyrazolin

3-[2-(4-Phenylpiperidino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin

3-[2-(4-Phenyl-3,4-dehydropiperidino)-äthyl]-5-methyl-2-
pyrazolin

1,3-Dimethyl-5-[4-(4-phenyl-3,4-dehydropiperidino)-
butyl]-1(5)-pyrazolin

einem Gemisch aus

1-Acetyl-3-[2-(4-phenyl-3,4-dehydro-piperidino)-äthyl]-
5-methyl-2-pyrazolin und

1-Acetyl-5-[2-(4-phenyl-3,4-dehydro-piperidino)-äthyl]-
3-methyl-1(5)-pyrazolin

durch Umsetzung mit Sulfurylchlorid, Chlor oder Brom:

3-[2-(4-Phenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol,
Dihydrochlorid-hydrat, F. 174 - 176°;

3-[2-(4-o-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol,
Dihydrochlorid, F. 216 - 218°;

3-[2-(4-p-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol,
Trihydrochlorid, F. 218 - 220°;

3-[2-(4-m-Fluorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol,
F. 152°;

3-[2-(4-m-Bromphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol,
F. 94°;

- 3-[2-(4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-piperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol, Trihydrochlorid-monohydrat, F. 209 - 211°;
- 3-[2-(4-m-Tolylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol, F. 99 - 100°;
- 3-[2-(4-p-Tolylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol, Trihydrochlorid-dihydrat, F. 226 - 228°;
- 3-[2-(4-m-tert.-Butylphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol, Trihydrochlorid, F. 231 - 233°;
- 3-[2-(4-p-Methoxyphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol, Trihydrochlorid-hydrat, F. 250 - 252°;
- 3-[2-(4-m-Trifluormethylphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol, Trihydrochlorid, F. 231 - 233°;
- 3-[2-(4-m-Nitrophenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol, F. 94 - 95°;
- 1,5-Dimethyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-pyrazol, Dihydrochlorid, F. 200 - 201°;
- 1,3-Dimethyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-pyrazol, Trihydrochlorid-hydrat, F. 209 - 210°;
- 1,5-Dimethyl-3-[2-(4-m-nitrophenylpiperazino)-äthyl]-pyrazol, Dihydrochlorid-dihydrat, F. 208° (Zersetzung);
- 1,3-Dimethyl-5-[2-(4-m-nitrophenylpiperazino)-äthyl]-pyrazol, F. 129°;
- 1-Phenyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol, F. 70 - 71°;
- 1-Phenyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-3-methyl-pyrazol, Dipерchlorat-hemihydrat, F. 230 - 232°;
- 3-[2-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-1-propyl]-5-methyl-pyrazol, Trihydrochlorid-hemihydrat, F. 195 - 196° (Zersetzung);
- 1,5-Dimethyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-1-propyl]-pyrazol, Trihydrochlorid · 3,5H₂O, F. 149 - 150° (Zersetzung);
- 1,3-Dimethyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-1-propyl]-pyrazol, Trihydrochlorid-dihydrat, F. 116 - 118°;

- 3-[2-(4-m-Nitrophenylpiperazino)-1-propyl]-5-methyl-pyrazol, Dihydrochlorid, F. 184 - 185°;
- 1,5-Dimethyl-3-[2-(4-m-nitrophenylpiperazino)-1-propyl]-pyrazol, Maleat, F. 127 - 130°;
- 1,3-Dimethyl-5-[2-(4-m-nitrophenylpiperazino)-1-propyl]-pyrazol, Hydrochlorid, F. 234 - 235° (Zersetzung);
- 3-[2-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-pyrazol, F. 119-120°;
- 3-(4-Phenylpiperazinomethyl)-5-methyl-pyrazol, F. 146 - 147°;
- 3-(4-o-Chlorphenylpiperazinomethyl)-5-methyl-pyrazol, Dihydrochlorid, F. 225 - 227°;
- 3-(4-m-Chlorphenylpiperazinomethyl)-5-methyl-pyrazol, Trihydrochlorid-äthanol-solvat, F. 190 - 194° (Zersetzung);
- 3-(4-p-Chlorphenylpiperazinomethyl)-5-methyl-pyrazol, F. 138 - 140°;
- 3-(4-m-Tolylpiperazinomethyl)-5-methyl-pyrazol, Dihydrochlorid, F. 214 - 217°;
- 3-(4-p-Tolylpiperazinomethyl)-5-methyl-pyrazol, F. 140-142°;
- 3-(4-p-Methoxyphenylpiperazinomethyl)-5-methyl-pyrazol, F. 156 - 157°;
- 3-(4-m-Trifluormethylphenylpiperazinomethyl)-5-methyl-pyrazol, Trihydrochlorid-hydrat, F. 159 - 162°;
- 3-(4-m-Nitrophenylpiperazinomethyl)-5-methyl-pyrazol, Hydrochlorid, F. 124°;
- 3-[3-(4-o-Chlorphenylpiperazino)-propyl]-5-methyl-pyrazol, Dihydrochlorid-hydrat, F. 152 - 154°;
- 3-[3-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-propyl]-5-methyl-pyrazol, Trihydrochlorid-hydrat, F. 158 - 160°;
- 3-[4-(4-Phenylpiperazino)-butyl]-5-methyl-pyrazol, F. 80 - 82°;
- 3-[4-(4-o-Chlorphenylpiperazino)-butyl]-5-methyl-pyrazol, Trihydrochlorid, F. 182 - 184°;

3-[4-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-butyl]-5-methyl-pyrazol,
Trihydrochlorid, F. 185 - 187°;

3-[4-(4-o-Tolylpiperazino)-butyl]-5-methyl-pyrazol,
Trihydrochlorid, F. 208 - 210°;

3-[4-(4-p-Tolylpiperazino)-butyl]-5-methyl-pyrazol,
F. 95 - 97°;

3-[4-(4-m-Trifluormethylphenylpiperazino)-butyl]-5-methyl-
pyrazol, Trihydrochlorid, F. 175 - 177°;

3-[4-(4-p-Methoxyphenylpiperazino)-butyl]-5-methyl-pyrazol,
F. 111-113°;

ein Gemisch aus

1-Acetyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
5-methyl-pyrazol und

1-Acetyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
3-methyl-pyrazol (das Gemisch gibt ein Maleat vom
F. 145 - 147°);

ein Gemisch aus

1-Butyryl 3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
5-methyl-pyrazol und

1-Butyryl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
3-methyl-pyrazol (das Gemisch gibt ein Pikrat vom
F. 132 - 134°);

ein Gemisch aus

1-Benzoyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
5-methyl-pyrazol

1-Benzoyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
3-methyl-pyrazol (das Gemisch gibt ein Hydrochlorid
vom F. 228 - 230°);

ein Gemisch aus

1-Cinnamoyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
5-methyl-pyrazol und

1-Cinnamoyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
3-methyl-pyrazol (das Gemisch gibt ein Hydrochlorid
vom F. 225 - 227°);

ein Gemisch aus

1-p-Aminobenzoyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-
äthyl]-5-methyl-pyrazol und

1-p-Aminobenzoyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-
äthyl]-3-methyl-pyrazol (das Gemisch gibt ein Hydro-
chlorid-hemihydrat, das bei 200° erweicht);

ein Gemisch aus

1-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-3-[2-(4-m-chlorphenyl-
piperazino)-äthyl]-5-methyl-pyrazol und

1-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-5-[2-(4-m-chlorphenyl-
piperazino)-äthyl]-3-methyl-pyrazol;

ein Gemisch aus

1-Aminocarbonyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
5-methyl-pyrazol und

1-Aminocarbonyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-
3-methyl-pyrazol;

ein Gemisch aus

1-Dimethylaminocarbonyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-
äthyl]-5-methyl-pyrazol (Hydrochlorid, F. 198 - 200°)
und

1-Dimethylaminocarbonyl-5-[2-(4-m-chlorphenylpiper-
azino)-äthyl]-3-methyl-pyrazol (Hydrochlorid-mono-
hydrat, F. 145 - 147°);

ein Gemisch aus

1-Aethoxycarbonyl-3-[2-(4-chlorphenylpiperazino)-
äthyl]-5-methyl-pyrazol und

1-Aethoxycarbonyl-5-[2-(4-chlorphenylpiperazino)-
äthyl]-5-methyl-pyrazol (das Gemisch gibt ein
Dihydrochlorid-monohydrat vom F. 150 - 152°);

ein Gemisch aus

1-Acetyl-3-[2-(4-m-nitrophenylpiperazino)-äthyl]-
5-methyl-pyrazol und

1-Acetal-5-[2-(4-m-nitrophenylpiperazino)-äthyl]-
3-methyl-pyrazol (das Gemisch gibt ein Maleat vom
F. 167 - 168°);

- 3-[2-(4-Phenyl-3,4-dehydro-piperidino)-Äthyl]-
pyrazol, F. 113°;
3-[2-(4-Phenylpiperidino)-Äthyl]-5-methyl-pyrazol,
F. 103 - 104°;
3-[2-(4-Phenyl-3,4-dehydropiperidino)-Äthyl]-5-methyl-
pyrazol, F. 68°; Monosuccinat, F. 110 - 111°;
1,3-Dimethyl-5-[4-(4-phenyl-3,4-dehydropiperidino)-
butyl]-pyrazol, Dihydrochlorid-monohydrat, F. 196 - 198°;

ein Gemisch aus

- 1-Acetyl-3-[2-(4-phenyl-3,4-dehydro-piperidino)-Äthyl]-
5-methyl-pyrazol und
1-Acetyl-5-[2-(4-phenyl-3,4-dehydro-piperidino)-
Äthyl]-3-methyl-pyrazol (das Gemisch gibt ein
Monomaleat vom F. 133°.

Beispiel 2

Eine Lösung von 306 mg IIA in 50 ml Chloroform wird mit
3 g Mangandioxid versetzt. Man rührt das Gemisch eine
Stunde bei 25°, arbeitet wie üblich auf und erhält IA, F. 106°.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazo-
linen die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 3

306 mg IIA werden in 10 ml 5%iger Essigsäure gelöst und
zusammen mit 315 mg Quecksilber(II)-acetat 1 Stunde auf 70°
erwärmt. Man kühlt ab, gibt Natriumäthylendiamin-tetraacetat-
lösung hinzu, arbeitet wie üblich auf und erhält IA, F. 106°.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen mit Quecksilberacetat die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 4

Eine Lösung von 306 mg IIA in 25 ml Chloroform wird mit 15 ml einer frisch bereiteten wässrigen Natriumhypochloritlösung versetzt und 24 Stunden bei 25° mit einem Intensivrührer gerührt. Übliche Aufarbeitung liefert IA, F. 106°.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen mit Natriumhypochlorit die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 5

Eine Lösung von 397 mg IIA - Dihydrochlorid-monohydrat in 25 ml Wasser wird mit 86 mg Kaliumdichromat eine Stunde bei 25° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man IA, F. 106°.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen mit Kaliumdichromat, Natriumdichromat oder Chromtrioxid die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 6

Eine Lösung von 397 mg IIA-Dihydrochlorid-monohydrat in 25 ml Wasser wird mit einer Spur Kupfersulfat und einigen Tropfen Wasserstoffperoxid versetzt. Anschließend leitet man eine Stunde lang bei 20° einen Luftstrom (oder Sauerstoffstrom) durch die Lösung, arbeitet wie üblich auf und erhält IA, F. 106°.

409822/1129

BAD ORIGINAL

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen mit Luft oder Sauerstoff in Gegenwart von Kupfersalzen / Wasserstoffperoxid die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 7

Eine Lösung von 306 mg IIA in 40 ml Chloroform wird mit 440 mg Bleitetraacetat versetzt und 2 Stunden bei 25° gerührt. Man filtriert, arbeitet wie üblich auf und erhält IA, F. 106°.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen mit Bleitetraacetat die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 8

Eine Lösung von 306 mg IIA in 12 ml Benzol wird mit einer Lösung von 370 mg Chloranil (oder 340 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon) in 12 ml Benzol versetzt und eine Stunde gekocht. Man kühlt ab, arbeitet wie üblich auf, und erhält IA, F. 106°.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen mit Chloranil die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 9

Ein Gemisch aus 306 mg IIA und 80 mg Palladium-Mohr wird 4 Stunden auf 190° erhitzt. Man kühlt ab, arbeitet wie üblich auf und erhält IA, F. 106°.

Anstelle des Palladium-Mohrs kann man auch Palladium-Kohle, Palladium-Asbest, Platin-Schwarz, Platin-Kohle oder Platin-Asbest verwenden.

409822/1129

BAD ORIGINAL

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 10

Eine Lösung von 397 mg IIA-Dihydrochlorid-monohydrat (oder von 379 mg 3-[2-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-1-pyrazolin-dihydrochlorid; erhältlich durch 8-stündiges Erhitzen von IIA in der doppelten Menge N-Methylpyrrolidon in Gegenwart katalytischer Mengen K-tert.-butylat auf 140° unter N₂ und Umwandlung der erhaltenen Base in das Dihydrochlorid) in 4 ml Wasser wird mit 40 mg Platin versetzt und unter Durchleiten eines Sauerstoffstromes 3 Stunden auf 80° erwärmt. Man kühlt ab, arbeitet wie üblich auf und erhält IA, F. 106°.

Anstelle des Platins kann man auch die in Beispiel 9 genannten Dehydrierungsmittel verwenden.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 11

Man löst 150 mg Palladiumchlorid in etwa der gleichen Menge konzentrierter Salzsäure unter Erwärmen, dampft die Salzsäure ab und versetzt mit einer Lösung von 306 mg IIA in 0,5 ml tert.-Butanol. Nach einstündigem Kochen dampft man ein, nimmt in verdünnter Salzsäure auf, arbeitet wie üblich auf und erhält IA, F. 106°.

Anstelle des Palladiumchlorids kann man auch Palladium(II)-acetat, Hexachloroplatin(IV)säure, Rhodium-tri-chlorid oder Bis-benzonitrilo-palladium(II)chlorid verwenden.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 12

Zu einem Gemisch von 90 mg Natriumhydrazid und 32 mg wasserfreiem Hydrazin in 5 ml absolutem Benzol gibt man unter Rühren und Erwärmen auf 60° tropfenweise eine Lösung von 306 mg IIA in 2,5 ml Benzol. Man hält noch eine Stunde bei 60°, kühlt ab, verdünnt mit feuchtem Aether und gießt auf Eiswasser. Aus der organischen Phase erhält man nach üblicher Aufarbeitung IA, F. 106°.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen mit Natriumhydrazid/Hydrazin die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 13

Man mischt 2 ml einer 0,001-molaren Cer(IV)-bisulfat-Lösung in 0,01-molarer Schwefelsäure mit 9 ml einer in Ammoniumsulfatlösung und gibt die erhaltene Lösung unter Rühren zu einer Lösung von 306 mg IIA in 1 ml 0,01-molarer Schwefelsäure. Darauf wird 1 Stunde bei 20° gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält IA, F. 106°.

Anstelle des Cer(IV)-bisulfats kann man auch Cer(IV)-nitrat verwenden.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 14

Zu einer Lösung von 306 mg IIA in 15 ml Aceton gibt man unter Rühren und Eiskühlung 600 mg feingepulvertes KMnO_4 . Man rührt 3 Stunden bei 0° , versetzt mit Wasser und entfernt das Aceton bei $0 - 5^\circ$ unter vermindertem Druck. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man IA, F. 106° .

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen mit KMnO_4 die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 15

Eine Lösung von 306 mg IIA in 5 ml CCl_4 (oder Bromoform) wird unter Rühren bei 20° portionsweise mit 220 mg fein pulverisiertem N-Bromsuccinimid versetzt und weitere drei Stunden gerührt. Als Zwischenprodukt, das nicht isoliert wird, bildet sich vermutlich 1-Brom- und/oder 4-Brom-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man IA, F. 106° .

Anstelle des N-Bromsuccinimids kann man auch N-Chlorsuccinimid oder N-Chlorbenzotriazol verwenden; dabei wird in situ das 1-Chlor- und/oder das 4-Chlor-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin gebildet.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 16

306 mg IIA werden mit 35 mg Schwefelpulver gut vermischt und bis zum Ende der Schwefelwasserstoffentwicklung auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen und üblicher Aufarbeitung erhält man IA, F. 106° .

2258033

Anstelle des Schwefels kann man auch Selen verwenden. Analog erhält man aus den in Beispiel 1 angegebenen 2-Pyrazolinen durch Dehydrierung mit Schwefel oder Selen die entsprechenden Pyrazole.

Beispiel 17

Man rührt ein Gemisch aus 3,8 g 1-Methansulfonyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin (erhältlich aus IIA und Methansulfonylchlorid in Gegenwart von Pyridin), 1 g NaH und 150 ml Dimethylformamid unter Stickstoff 7 Tage bei Raumtemperatur. Anschließend gießt man auf Eiswasser, arbeitet wie üblich auf und erhält IA, F. 106.

Als Ausgangsmaterial kann man auch die entsprechenden 1-Benzolsulfonyl- und 1-p-Toluolsulfonyl-Verbindungen verwenden.

Beispiel 18

446 mg 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on-benzolsulfonylhydrazon (1,5-Hydrat, F. 155 - 158°; erhältlich aus 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on und Benzolsulfonylhydrazid) werden in 4 ml 25 %iger Salzsäure gelöst. Nach einminütigem Stehen, wobei als Zwischenprodukt 1-Benzolsulfonyl-3-[2-(4-m-chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin gebildet wird, wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält, IA, F. 106°.

Als Ausgangsmaterial kann man auch das entsprechende Methansulfonylhydrazon oder p-Toluolsulfonylhydrazon verwenden.

409822/1129

BAD ORIGINAL

Beispiel 19

446 mg 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on-benzol-sulfonylhydrazon und 68 mg Natriumäthylat werden in 5 ml Acetonitril 2 Stunden gekocht. Man arbeitet wie üblich auf und erhält IA, F. 106°.

Beispiel 20

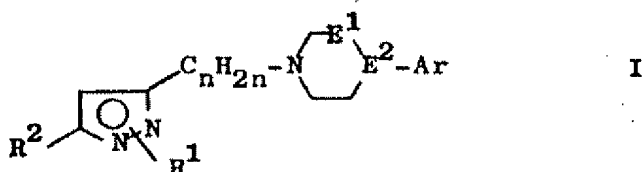
Eine Lösung von 5 g 1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-hexan-3-on-benzolsulfonylhydrazon [F. 165 - 168°; erhältlich durch Umsetzung von 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on und 1-Chlorphenylpiperazin zu 1,5-Bis-(4-m-chlorphenylpiperazino)-hexan-3-on und nachfolgende Reaktion mit Benzolsulfonylhydrazid] in 45 ml Methanol wird mit 1,2 g KOH 7 Tage gekocht. Als Zwischenprodukte, die nicht isoliert werden, bilden sich 1-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-4-hexen-3-on-benzolsulfonylhydrazon und daraus 1-Benzolsulfonyl-3-[2-(4-m-Chlorphenylpiperazino)-äthyl]-5-methyl-2-pyrazolin. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält IA, F. 106°.

409822/1129

BAD ORIGINAL

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von Pyrazolderivaten der allgemeinen Formel I



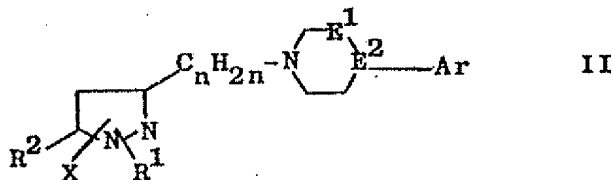
worin

- R^1 H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Ar oder COR^3 ,
 R^2 H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,
 R^3 gegebenenfalls ungesättigtes Alkyl oder Aralkyl mit jeweils bis zu 10 C-Atomen, gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl-, Amino- oder Methoxygruppen substituiertes Aryl mit insgesamt bis zu 10 C-Atomen, NH_2 , $N(CH_3)_2$ oder Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen,
 n 1 - 6;
 Ar gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl- und/oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Trifluormethyl, NO_2 und/oder Halogen substituiertes Phenyl und
 $-E^1-E^2-$ $-CH_2-N-$, $-CH_2-CH-$, $-CH=C-$ oder $-CH_2-C(OH)-$ bedeuten, wobei die Gruppen Ar gleich oder verschieden voneinander sein können,

sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man aus einem Pyrazolin- bzw.

2258033

Pyrazolidinderivat der allgemeinen Formel II.



worin

X H, Cl, Br, J, gegebenenfalls verestertes OH, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl mit jeweils bis zu 10 C-Atomen bedeutet,

R^1 , R^2 , n, Ar und $-E^1-E^2-$ die bei Formel I angegebene Bedeutung haben und der Pyrazolidinring eine Doppelbindung enthalten kann

HX abspaltet und daß man gegebenenfalls das erhaltene Produkt durch Behandeln mit einer Säure in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz überführt und/oder aus einem seiner Säureadditionssalze durch Behandeln mit einer Base in Freiheit setzt.